

Modelagem fuzzy para predizer riscos de metástase e morte para neoplasia de rim

Cristina Sacilotto¹, Laércio L. Vendite²,
DMA, IMECC – Unicamp, 13.083-859, Campinas/SP.

Graciele P. Silveira³,
DFQM – UFSCar, 18.052-780, Sorocaba/SP.

Ubiraajara Ferreira⁴,
FCM, Unicamp, 13.083-887, Campinas/SP.

Resumo. As neoplasias renais malignas têm importante significado clínico e são responsáveis por cerca de 2% dos tumores malignos em humanos, sendo mais frequentes os carcinomas de células renais (CCR). A discussão e compreensão dos fatores prognósticos do CCR são fundamentais para estabelecer-se uma abordagem na condução desses tumores. O propósito desse artigo é mostrar aplicações da Teoria de Conjuntos Fuzzy, para predizer o risco de desenvolvimento de metástase e o risco de morte em pacientes que apresentam tumor de rim com o subtipo mais comum, conhecido como convencional (células claras). A intenção foi analisar a relação entre determinados fatores prognósticos (principalmente a graduação de Fuhrman) e a sobrevida dos pacientes. A Classificação de Fuhrman é conhecida mundialmente e consiste num sistema de graduação do câncer renal, feito a partir da diferenciação do núcleo celular de uma célula cancerosa, ao compará-la com uma sadia. Este trabalho foi motivado pelo fato de que médicos especialistas vêm constatando em casos reais, pacientes com graus de Fuhrman baixos (considerados satisfatórios) e que apresentam um prognóstico desfavorável. O primeiro modelo matemático fuzzy desenvolvido, cuja saída é o “risco de metástase”, combina os dados pré-cirúrgicos dos pacientes - grau de Fuhrman, estadiamento, presença de necrose e tamanho do tumor. Já o segundo modelo fuzzy construído tem como

¹cristinasacilotto@gmail.com

²vendite@ime.unicamp.br

³gracimat@gmail.com

⁴ubirafer@uol.com.br

saída o “risco de morte” e combina os mesmos dados de entrada do primeiro modelo, diferenciando-se apenas pela substituição do fator “tamanho do tumor” pela “presença de metástase”. Esses elementos citados constituíram as variáveis de entrada, que foram escolhidas com base em referências na área, consultas com especialistas e análise estatística realizada previamente com os dados reais de pacientes do Hospital das Clínicas (HC), da Unicamp. Ambos os modelos matemáticos constituem-se em sistemas baseados em regras fuzzy (SBRF), com inferência de Mamdani e defuzzificação pelo Método do Centro de Gravidade. Como, por vezes, são encontrados mais do que um grau de Fuhrman na lesão tumoral, os médicos do HC sugeriram uma classificação combinada, que leva em conta dois graus. Contudo, o estudo estatístico realizado revelou que o Fuhrman único é tão significativo quanto o combinado. Simulações foram realizadas a fim de verificar se os modelos são compatíveis com a realidade e os resultados mostraram-se bastante razoáveis e coerentes com os casos encontrados na prática médica.

Palavras-chave: *Teoria de conjuntos fuzzy; tumor renal; grau de Fuhrman; modelo matemático.*

1. Introdução

O câncer é a 2^a principal causa de morte em todo o mundo, contabilizado por 8,8 milhões de mortes em 2015 (World Health Organization – WHO, 2018). Em particular, as neoplasias renais malignas têm importante significado clínico e são responsáveis por cerca de 2% dos tumores malignos em humanos sendo mais frequentes os carcinomas de células renais (CCR) (Souza, 2008). Entre os subtipos geneticamente diferentes, destaca-se o convencional (células claras), que é o subtipo mais comum e objeto de estudo desse trabalho. O entendimento dos avanços no diagnóstico e tratamento bem como qual o impacto que podem gerar na sobrevida dos pacientes são pontos relevantes para a definição prognóstica em indivíduos com a doença.

A discussão e compreensão dos fatores prognósticos do CCR é fundamental para estabelecer-se uma abordagem na condução desses tumores (Brasileira de Urologia SBU, 2006). Para tanto, analisamos alguns deles e sua importância ao relacioná-los com a sobrevida dos pacientes.

Os fatores prognósticos relacionados ao câncer de rim apresentam várias controvérsias e imprecisões, pois estão ligados à biologia do tumor. Um dos fatores com considerável valor prognóstico é o Sistema de Gradação de Fuhrman

(Fuhrman et al., 1982) o qual classifica o padrão nuclear celular da neoplasia em quatro graus. Esse sistema de graduação possui subjetividades.

Portanto, a subjetividade das informações no estudo do câncer renal nos motivou a utilizar a Teoria de Conjuntos Fuzzy para tratar desse problema (Barros e Bassanezi, 2006). Diante das incertezas das informações, cremos que o uso dessa teoria para o presente estudo é apropriado.

2. Objetivos

Os objetivos desse trabalho foram:

- Construir modelos *fuzzy* para análise de risco de metástase e de morte para indivíduos com tumores renais.
- Analisar a relação entre a graduação de Fuhrman e o prognóstico de pacientes com neoplasia dos rins.

3. Metodologia

Qualquer sistema de graduação aceito na prática da patologia sofre algum grau de subjetividade; o mesmo acontece com o de Fuhrman. Constata-se em casos reais, pacientes com graus baixos (graus 1 e 2) apresentarem a doença muito desenvolvida, estando por vezes metastatizada. Assim, é relevante analisar a relação entre esse fator e o risco de desenvolver metástase (doença espalhada no organismo) bem como o risco de morte pela doença.

Foram construídos então dois modelos: para verificar ambos os riscos. A escolha das variáveis para os modelos foi baseada em referências na área, contato com especialistas e em estudo estatístico. O fato de se considerar outras variáveis teve como fundamento uma análise mais completa do comportamento dessa doença e descobrir a influência que o grau de Fuhrman exerce sobre a sobrevida dos pacientes.

Na modelagem fuzzy para o primeiro modelo, as variáveis de entrada - *Estadiamento*, *Grau de Fuhrman*, *Presença de Necrose* e *Tamanho do Tumor* - e a variável de saída - *Risco de Metástase* - foram consideradas como variáveis linguísticas e seus valores como conjuntos *fuzzy*, em seus respectivos domínios.

Para ajudar em ambas as análises, contamos com estudo estatístico através de regressão logística com a ajuda do professor Sidney, ex-docente do

IMECC/Unicamp, que utilizou dados colhidos do Hospital das Clínicas (HC) da Unicamp. Os resultados encontrados nessa análise apontaram uma relação entre Fuhrman e metástase sendo esta associação considerada de baixa a moderada e também revelou estadiamento e necrose como fatores mais significativos para a sobrevida dos pacientes.

Vale observar que a graduação de Fuhrman utilizada mundialmente possui escala de 1 a 4 graus, como pode-se observar na Figura 1; contudo, especialistas do HC sugeriram considerar a graduação combinada, que é baseada no fato de que, em alguns casos, o tumor de rim apresenta mais de um grau na mesma lesão, essa classificação considera a soma dos dois graus presentes no tumor. Essa ideia de classificação combinada vem de estudos anteriores com câncer de bexiga e que se mostrou adequado nesse caso (Billis et al., 2001).

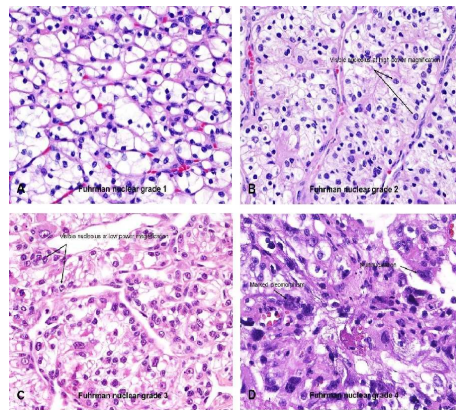


Figura 1: Carcinoma de células renais de células claras. A: Tumor de grau nuclear 1 com núcleos redondos ou uniformes; nucléolos não discerníveis ou ausentes. B: Carcinoma de grau nuclear 2 com contornos nucleares ligeiramente irregulares e nucléolos discretos (visíveis a 400x). C: A neoplasia nuclear de grau 3 possui núcleos grandes e irregulares com nucléolos visíveis a 100x. D: Carcinoma nuclear de grau 4 com núcleos bizarros e nucléolos grandes e proeminentes. Fonte: <https://www.auanet.org/education/modules/pathology/kidney-carcinomas/fuhrman-grade.cfm> (Sacilotto, 2017).

Além dessas conclusões, foi possível observar que, as duas classificações para o Fuhrman (único e combinado) indicam a mesma chance de desenvolvimento de metástase, isto é, os dois graus corroboram os mesmos resultados

quando analisamos o modelo com metástase. Já considerando o modelo com morte, o Fuhrman único evidencia mais os casos de metástase e morte, sugerindo que o Fuhrman único é mais compatível que o Fuhrman combinado. Portanto, diante desses fatos, decidimos construir os modelos *fuzzy* considerando o grau de Fuhrman único.

A seguir encontram-se as ilustrações dos termos linguísticos utilizados.

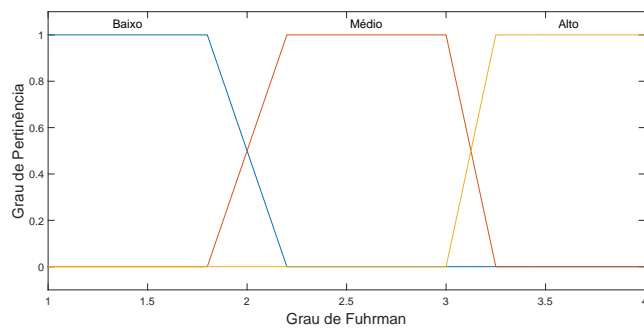


Figura 2: Grau de Fuhrman

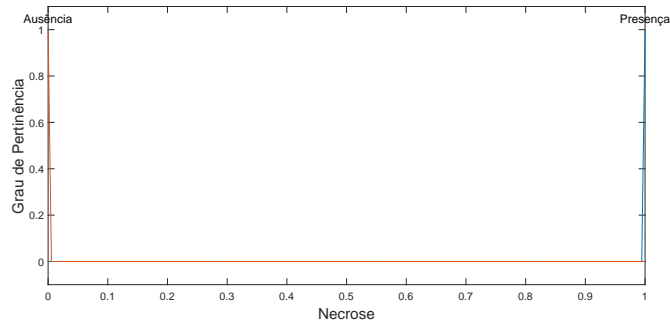


Figura 3: Necrose

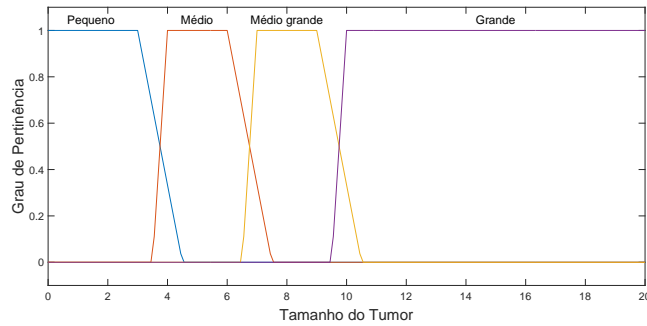


Figura 4: Tamanho do Tumor

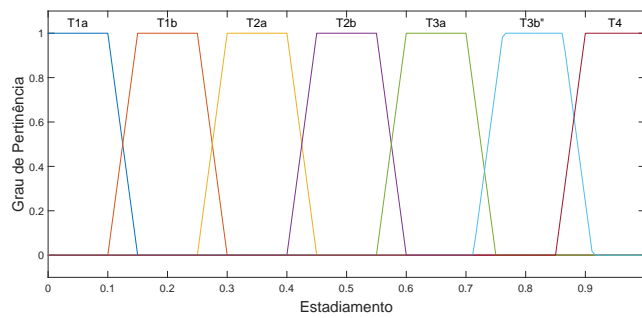


Figura 5: Estadiamento

As variáveis quantitativas, contínuas por natureza, são fuzzificadas de maneira direta, enquanto que as variáveis qualitativas são arranjadas numa escala entre 0 e 1.

Neste trabalho, as funções de pertinência construídas são trapezoidais, com exceção da variável presença de necrose em que as funções são triangulares.

Um sistema baseado em regras *fuzzy* – SBRF – compreende quatro módulos principais: um módulo de fuzzificação ou codificador, que representa as variáveis de entrada e saída do sistema, por conjuntos *fuzzy*; um módulo de inferência; uma base de regras e um módulo de defuzzificação ou decodificador, que transforma a saída, que é um conjunto *fuzzy*, em um valor numérico (*crisp*).

A Figura 6 ilustra o esquema do SBRF que utilizamos.

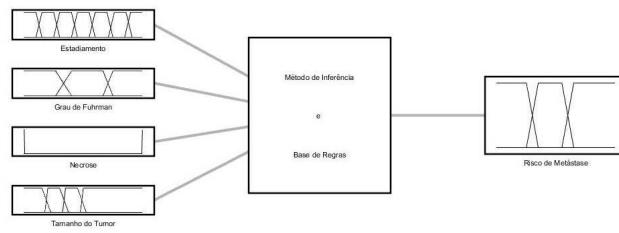


Figura 6: Estrutura básica do sistema baseado em regras *fuzzy*.

O método de inferência utilizado foi o método de Mamdani e a variável de saída é o risco de desenvolver metástase obtido através do Método do Centro de Gravidade.

A seguir apresentamos, como exemplo, o procedimento adotado na construção de uma das regras.

Suponha que um paciente apresenta um tumor com *Estadiamento* T1a, *Grau de Fuhrman* igual a 1, com *Necrose* presente e *Tamanho do tumor* igual a 3 cm. Com essas informações foi construída a seguinte regra:

“Se *Estadiamento* é T1a e *Grau de Fuhrman* é Baixo e *Necrose* é Presente e *Tamanho do Tumor* é Pequeno então o *Risco de Metástase* é Baixo.”

De modo análogo, isto é, fazendo todas as diferentes combinações entre estadiamento clínico, grau de Fuhrman, se há presença ou não de necrose e tamanho do tumor e levando em conta os termos linguísticos atribuídos à cada uma dessas variáveis, foi construída a base de regras, formada por 504 regras.

Para a variável de saída - *Risco de Metástase* - foram atribuídos os seguintes termos: Baixo, Médio e Alto. As funções de pertinência dos conjuntos *fuzzy* foram construídas de forma trapezoidal, como mostra a Figura 7.

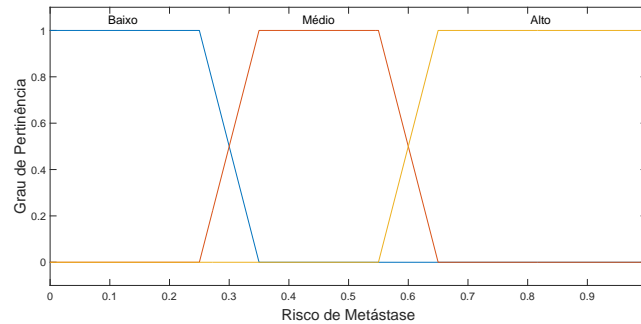


Figura 7: Funções de pertinência dos conjuntos *fuzzy*, assumidos pela variável linguística Risco de Metástase.

Do mesmo modo, construímos o segundo modelo. A saída é o *Risco de Morte*, as variáveis usadas como entrada são as mesmas que o modelo com *Risco de Metástase*, trocando apenas a entrada *Tamanho do Tumor* por *Metástase*. Desta forma, foram escolhidas como variáveis de entrada do sistema: *Estadiamento*, *Grau de Fuhrman*, *Presença de Necrose* e *Metástase* e como variável de saída: *Risco de Morte*.

A Figura 8 ilustra o sistema baseado em regras *fuzzy* utilizado para este segundo modelo.

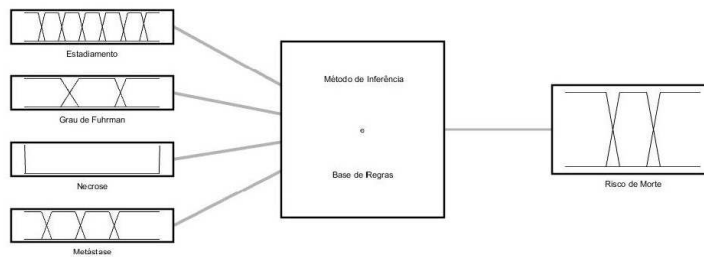


Figura 8: Estrutura básica do sistema baseado em regras *fuzzy*.

Assim como no primeiro modelo, as variáveis de entrada e de saída do sistema foram consideradas como variáveis linguísticas e seus valores como conjuntos *fuzzy*, em seus respectivos domínios. As variáveis quantitativas, contínuas por natureza, são fuzzificadas de maneira direta, enquanto que as variáveis

qualitativas são arranjadas numa escala entre 0 a 1.

Os termos linguísticos e as funções de pertinência atribuídos às variáveis *Estadiamento*, *Grau de Fuhrman* e *Presença de Necrose* foram os mesmos usados no modelo 1. Para analisar o risco de morte achamos conveniente considerar a presença de metástase, que é considerada fator prognóstico em algumas literaturas (Brasileira de Urologia SBU, 2006) (Ornellas et al., 2012). Podemos ver a classificação dessa variável na Figura 9.

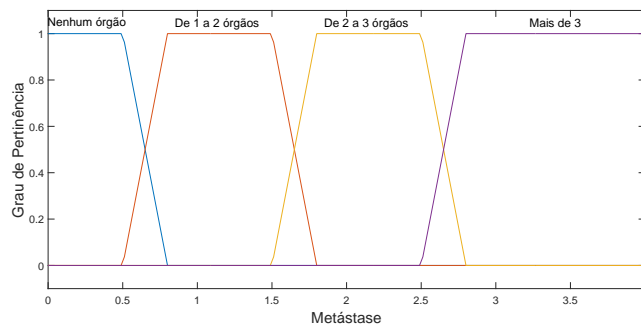


Figura 9: Funções de pertinência dos conjuntos *fuzzy*, assumidos pela variável linguística Metástase.

A variável de saída do sistema *Risco de Morte* foi considerada como Baixo, Médio e Alto. O domínio desta variável é o intervalo [0, 1]. A Figura 10 ilustra as funções de pertinência dos conjuntos *fuzzy*.

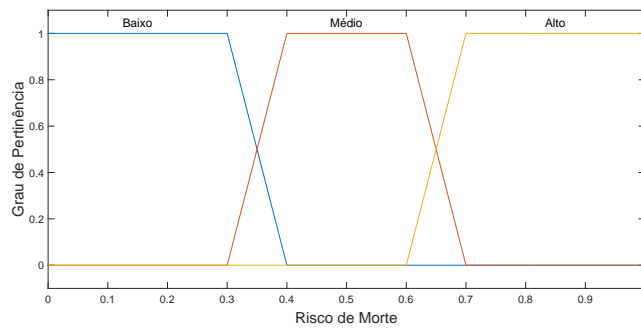


Figura 10: Funções de pertinência dos conjuntos *fuzzy*, assumidos pela variável linguística Risco de Morte.

A base de regras foi construída do mesmo modo que no primeiro modelo e também composta por 504 regras.

Definida a base de regras, devemos traduzi-la matematicamente a fim de obtermos a saída do sistema. O método utilizado no módulo de inferência foi o Método de Mamdani e a defuzzificação foi feita pelo Método do Centro de Gravidade, assim como no modelo anterior.

As regras dos dois modelos foram ponderadas com base, em dados de pacientes obtidos do HC - Unicamp e também em estudo estatístico comentado anteriormente. Esse estudo foi necessário devido a dificuldade dos especialistas ponderarem as regras. Assim, os resultados obtidos estão baseados na casuística de 132 pacientes do HC da Unicamp. Esse número é a quantidade de pacientes em que todos os dados analisados estavam completos. Desta forma, procuramos atribuir pesos maiores às regras em que havia presença de necrose e conforme o aumento no estadiamento.

4. Resultados

Foram feitas simulações em ambos os modelos com o objetivo de verificar a compatibilidade dos resultados gerados pelo sistema. Os dados considerados são de pacientes do HC da Unicamp, obtidos em setembro e outubro de 2016. A partir dos dados de pacientes com câncer de rim, é possível determinar o grau de compatibilidade com cada conjunto *fuzzy* da variável de saída (*Risco de Metástase* ou *Risco de Morte*).

Com o intuito de estabelecer uma relação entre pertinência ao conjunto e probabilidade, descrevemos os resultados encontrados (Possibilidade) por meio de probabilidade de ocorrência em cada conjunto *fuzzy* que é a forma mais usual na área médica para relatar informações.

A Tabela 1 contém alguns resultados, obtidos em termos de possibilidade e transformados em probabilidades (Sacilotto, 2017) (Silveira, 2007).

Tabela 1: Alguns resultados obtidos pelo SBRF.

Paciente	Saída	Risco de metástase	Possib.	Probab.
Estad. T1a	0,1489	Baixo	1	100%
Furman baixo		Médio	0	0%
Necrose ausente		Alto	0	0%
Tam. 1,7 cm				
Estad. T2a	0,3544	Baixo	0	0%
Furman médio		Médio	1	100%
Necrose ausente		Alto	0	0%
Tam. 9 cm				
Estad. T3a	0,5756	Baixo	0,000	0%
Furman médio		Médio	0,744	74%
Necrose ausente		Alto	0,256	26%
Tam. 6,5 cm				
Estad. T3a	0,6336	Baixo	0,000	0%
Furman médio		Médio	0,164	16%
Necrose presente		Alto	0,836	84%
Tam. 11,5 cm				

Assim, pela Tabela 1, podemos ver que um paciente com tumor no estágio T3a, isto é, tumor invadindo a gordura do seio renal, a biópsia revela grau de Fuhrman médio (grau 2), sem necrose e tamanho médio (6,5cm), tem pertinências aos conjuntos Médio e Alto para Risco de Metástase. Já outro paciente com tumor no mesmo estágio (T3a) e grau de Fuhrman (Médio), mas com presença necrose e tamanho maior (Grande - 11,5cm) possui maior pertinência ao conjunto Alto de Risco de Metástase.

De modo geral, os graus de pertinência estão de acordo com a realidade vivida pelos pacientes, no sentido que, quanto maior o nível do estadiamento e se há presença de necrose, maior o grau de pertinência ao conjunto de saída, indicando chances maiores para risco de metástase e conseqüentemente maiores probabilidades desse fato ocorrer.

Portanto, os resultados foram analisados pelos especialistas e, mostraram-se um tanto quanto satisfatórios e coerentes com a realidade dos pacientes observados.

Com o intuito de verificar a confiabilidade dos resultados gerados pelo

segundo modelo, foram feitas simulações com os mesmos dados dos pacientes do HC da Unicamp. Alguns resultados, em termos de possibilidade e probabilidade, encontram-se na Tabela 2. Tais resultados foram descritos da mesma forma que o primeiro modelo.

Tabela 2: Alguns resultados obtidos pelo SBRF.

Paciente	Saída	Risco de morte	Possib.	Probab.
Estad. T1b	0,2684	Baixo	1	100%
Furman baixo		Médio	0	0%
Necrose ausente		Alto	0	0%
Meta. nenhum órgão				
Estad. T1b	0,3342	Baixo	0,658	66%
Furman médio		Médio	0,342	34%
Necrose presente		Alto	0,000	0%
Meta. nenhum órgão				
Estad. T3a	0,6658	Baixo	0,000	0%
Furman médio		Médio	0,342	34%
Necrose ausente		Alto	0,658	66%
Meta. de 2 a 3 órgãos				
Estad. T3b''	0,7928	Baixo	0	0%
Furman médio		Médio	0	0%
Necrose presente		Alto	1	100%
Meta. de 2 a 3 órgãos				

Seja, por exemplo, um paciente com estadiamento T3a, grau de Fuhrman 3, sem necrose e com metástase em 2 órgãos. As possibilidades, determinadas pelo SBRF, de que o risco de morte para esse paciente seja baixo, médio e alto são, respectivamente, 0, 0,342 e 0,658. Transformando esses valores em probabilidades obtemos 0%, 34% e 66%, respectivamente.

Observando a Tabela 2, podemos notar que o risco de morte pela doença se agrava conforme há presença de necrose e com o aumento no estadiamento. A importância destas variáveis também foi observada por meio a análise estatística.

De modo geral, quando comparamos os resultados obtidos pelo modelo com os dados e prognósticos dos pacientes podemos afirmar que as simulações se mostraram satisfatórias e coerentes com a realidade.

5. Conclusões

Depois de várias simulações utilizando os dados de pacientes do HC da Unicamp que apresentavam informações completas de todas as variáveis envolvidas na modelagem, foram encontrados alguns resultados, os quais suas probabilidades também foram apresentadas.

Além disso, relatamos um estudo estatístico para investigar as relações entre os fatores prognósticos e a sobrevivência dos pacientes. O estudo também envolveu a pesquisa com duas classificações de Fuhrman: grau único e grau combinado (muitas vezes, ocorre encontrar dois graus de Fuhrman na extensão tumoral), essa última classificação é sugerida pelo médico patologista Prof. Dr. Athanase Billis do HC da Unicamp. Os dados de pacientes citados anteriormente foram úteis para realizar essa análise.

Os resultados dessa análise contribuíram para a construção dos modelos *fuzzy*. Uma vez que, ela revelou que há associação entre Fuhrman e metástase, porém esta associação é baixa a no máximo, moderada. Também mostrou que quando estamos considerando apenas metástase, as duas classificações para o Fuhrman (único e combinado) indicam a mesma chance de desenvolvimento de metástase. Já considerando o modelo com morte, o Fuhrman único evidencia mais os casos de metástase e morte, sugerindo que o Fuhrman único é mais compatível que o Fuhrman combinado. A segunda conclusão do estudo é o fato que entre as variáveis analisadas (*Estadiamento, Grau de Fuhrman, Necrose e Tamanho do Tumor*), as que se mostraram mais significativas e de maior influência na sobrevivência dos pacientes foram: presença de necrose e estadiamento. Desta forma, foi possível ponderar as regras dos modelos, atribuindo pesos maiores às regras com presença de necrose e estadiamento maiores.

Com isso, pudemos construir os modelos e realizar as simulações com os dados reais coletados. Ao compararmos os resultados dos modelos com o prognóstico dos casos reais, as respostas dos modelos se mostraram próximas da realidade clínica enfrentada pelos pacientes com tumor de rim. Os especialistas analisaram os resultados e também os consideraram satisfatórios.

Agradecimentos

O primeiro autor gostaria de agradecer a CAPES pelo apoio financeiro.

Referências

- Barros, L. C. e Bassanezi, R. C. (2006). *Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática*, volume 5 de *Coleção Textos Didáticos*. IMECC–UNICAMP.
- Billis, A., Carvalho, R. B., Mattos, A. C., e Negretti, F. (2001). Tumor grade heterogeneity in urothelial bladder carcinoma. proposal of a system using combined numbers. *Department of Pathology, School of Medicine, State University of Campinas (UNICAMP)*, 35(4):275–279.
- Brasileira de Urologia SBU, S. (2006). Câncer renal: Prognóstico. Projeto Diretrizes, Sociedade Brasileira de Urologia, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.
- Fuhrman, S. A., Lasky, L. C., e Limas, C. (1982). Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 6(7):655–663.
- Ornellas, A. A., Andrade, D. M., Ornellas, P., Wisnescky, A., e Schwindt, A. B. S. (2012). Prognostic factors in renal cell carcinoma: analysis of 227 patients treated at the brazilian national cancer institute. *International Brazilian Journal Of Urology*, 38(2):185–194.
- Sacilotto, C. (2017). Uso da Teoria de Conjuntos Fuzzy para análise prognóstica do câncer de rim. Dissertação de Mestrado, IMECC–UNICAMP, Campinas/SP.
- Silveira, G. P. (2007). Aplicação da Teoria de Conjuntos Fuzzy na predição do estadiamento patológico do Câncer de Próstata. Dissertação de Mestrado, IMECC–UNICAMP, Campinas/SP.
- Souza, O. E. R. (2008). Neoplasias renais em nefrectomias realizadas no período de 1990 a 2006 na Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba/MG.
- World Health Organization – WHO (2018). What is cancer? URL: <http://www.who.int/cancer/en/>. Acesso em: 19/05/2018.